ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 22 microgramas (6 MUI*) de interferão beta-1a**.

* Milhões de Unidades Internacionais, medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 2,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,5 a 4,5 e osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento da esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Rebif encontra-se disponível em três dosagens: 8,8 microgramas, 22 microgramas e 44 microgramas. Para os doentes que iniciam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem que corresponde às necessidades do doente para o primeiro mês de tratamento.

Posologia

A posologia recomendada de Rebif é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério do médico especialista.

Quando se inicia o tratamento com Rebif, a dose deve ser escalada gradualmente, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas. A embalagem de iniciação de tratamento de Rebif corresponde às necessidades do doente no primeiro mês de tratamento.

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

Rebif é administrado por injeção subcutânea. Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que

ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de "stress" para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois, periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 22 microgramas, aproximadamente 24% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada

com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares

Muito frequentes:	Elevação assintomática das transaminases
Frequentes:	Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes:	Hepatite com ou sem icterícia*
Raros:	Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Depressão, insónia
Raros:	Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Convulsões*
Frequência desconhecida:	Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares

Pouco frequentes:	Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias

Pouco frequentes:	Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia*

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes: Urticária*
Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Mialgias, artralgias
Raros: Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias
Raros: Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes: Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes: Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros: Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 22 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 30% (Rebif 22 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 microgramas durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável, contém 0,5 ml de solução.

Rebif 22 microgramas está disponível em embalagens de 1, 3 ou 12 seringas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em seringas pré-cheias está pronta a ser usada. Pode também ser administrada com um auto-injetor apropriado.

Para administração única. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/001
EU/1/98/063/002
EU/1/98/063/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 44 microgramas (12 MUI*) de interferão beta-1a**.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 2,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,5 a 4,5 e osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento de

- doentes com um único acontecimento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que estão em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Rebif encontra-se disponível em três dosagens: 8,8 microgramas, 22 microgramas e 44 microgramas. Para os doentes que iniciam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem que corresponde às necessidades do doente para o primeiro mês de tratamento.

Posologia

Quando se inicia o tratamento com Rebif, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose de 8,8 microgramas por via subcutânea e que a dose seja aumentada ao longo de um período de 4 semanas até se atingir a dose pretendida, de acordo com o esquema seguinte:

	Titulação recomendada (% da dose final)	Titulação da dose de Rebif 44 microgramas três vezes por semana (3x/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramas 3x/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramas 3x/s
Semanas 5+	100%	44 microgramas 3x/s

Primeiro acontecimento desmielinizante
A posologia para doentes que tiveram o seu primeiro acontecimento desmielinizante é de 44 microgramas de Rebif administrados três vezes por semana por injeção subcutânea.

Esclerose múltipla recidivante
A posologia recomendada de Rebif é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério do médico especialista.

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

Rebif é administrado por injeção subcutânea. Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de “stress” para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. A incidência global destas alterações é ligeiramente superior com Rebif 44 microgramas relativamente ao Rebif 22 microgramas. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois periodicamente na ausência de sintomas clínicos. Este controlo deverá ser mais frequente quando se inicia o tratamento com Rebif 44 microgramas.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 44 microgramas, aproximadamente 13-14% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está

contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares

Muito frequentes:	Elevação assintomática das transaminases
Frequentes:	Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes:	Hepatite com ou sem icterícia*
Raros:	Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Depressão, insónia
Raros:	Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Convulsões*
Frequência desconhecida:	Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares

Pouco frequentes:	Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias

Pouco frequentes:	Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes:	Dispneia*

Doenças gastrointestinais

Frequentes:	Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes:	Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes:	Urticária*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias

Raros:	Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes:	Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes:	Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes:	Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros:	Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três

vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Acontecimento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif com a duração de 2 anos foi realizado em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os doentes incluídos no ensaio tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos

uma é ovóide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente tinha de ser excluída.

Os doentes foram aleatorizados em dupla ocultação para Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana, para Rebif 44 microgramas administrado uma vez por semana ou para placebo. Se ocorresse um segundo acontecimento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os doentes mudavam para a posologia recomendada de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana numa conceção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à aleatorização inicial.

Os resultados da eficácia de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana comparativamente com placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	**Tratamento**		**Comparação de tratamentos Rebif 44 µg 3x/s *versus* placebo**		
	Placebo (n=171)	**Rebif 44 µg 3x/s* (n=171)**	**Redução do risco**	**Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)**	***Log-rank* valor p**
Conversão de McDonald (2005)					
Número de acontecimentos	144	106			
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Conversão para EMCD					
Número de acontecimentos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias dos mínimos quadrados (EP)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001
* 3x/s – três vezes por semana					

Por enquanto, não existe uma definição bem estabelecida de doente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos 1 mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados de alto risco.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 44 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (Rebif 44 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188

L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável, contém 0,5 ml de solução.

Rebif 44 microgramas está disponível em embalagens de 1, 3 ou 12 seringas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em seringas pré-cheias está pronta a ser usada. Pode também ser administrada com um auto-injetor apropriado.

Para administração única. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/004
EU/1/98/063/005
EU/1/98/063/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Rebif 22 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,2 ml) contém 8,8 microgramas (2,4 MUI*) de interferão beta-1a**

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 1,0 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 22 microgramas (6 MUI*) de interferão beta-1a**.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 2,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,5 a 4,5 e osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento de

- doentes com um único acontecimento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que estão em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença.

Posologia

A embalagem de iniciação de tratamento de Rebif corresponde às necessidades do doente no primeiro mês de tratamento. Quando se inicia o tratamento com Rebif, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose de 8,8 microgramas por via subcutânea e que a dose seja aumentada ao longo de um período de 4 semanas até se atingir a dose pretendida, de acordo com o esquema seguinte:

	Titulação recomendada (% da dose final)	Titulação da dose de Rebif 44 microgramas três vezes por semana (3x/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramas 3x/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramas 3x/s
Semanas 5+	100%	44 microgramas 3x/s

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

Rebif é administrado por injeção subcutânea. Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de "stress" para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:

- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois, periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 22 microgramas, aproximadamente 24% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 1,0 mg de álcool benzílico por dose de 0,2 ml e 2,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,5 ml.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está

contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares
Muito frequentes: Elevação assintomática das transaminases
Frequentes: Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes: Hepatite com ou sem icterícia*
Raros: Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico
Frequentes: Depressão, insónia
Raros: Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso
Muito frequentes: Cefaleia
Pouco frequentes: Convulsões*
Frequência desconhecida: Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares
Pouco frequentes: Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias
Pouco frequentes: Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia*

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes: Urticária*
Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Mialgias, artralgias
Raros: Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias
Raros: Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes: Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes: Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros: Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três

vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Acontecimento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif com a duração de 2 anos foi realizado em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os doentes incluídos no ensaio tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos

uma é ovóide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente tinha de ser excluída.

Os doentes foram aleatorizados em dupla ocultação para Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana, para Rebif 44 microgramas administrado uma vez por semana ou para placebo. Se ocorresse um segundo acontecimento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os doentes mudavam para a posologia recomendada de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana numa conceção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à aleatorização inicial.

Os resultados da eficácia de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana comparativamente com placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	**Tratamento**		**Comparação de tratamentos Rebif 44 µg 3x/s *versus* placebo**		
	Placebo (n=171)	**Rebif 44 µg 3x/s* (n=171)**	**Redução do risco**	**Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)**	***Log-rank* valor p**
Conversão de McDonald (2005)					
Número de acontecimentos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de acontecimentos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias dos mínimos quadrados (EP)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001
* 3x/s – três vezes por semana					

Por enquanto, não existe uma definição bem estabelecida de doente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos 1 mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados de alto risco.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 22 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 30% (Rebif 22 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 microgramas durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188

L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Para os doentes que começam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem de iniciação do tratamento. A embalagem contém 6 doses individuais de 0,2 ml de Rebif 8,8 microgramas solução injetável em seringas de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável e 6 doses individuais de 0,5 ml de Rebif 22 microgramas solução injetável em seringas de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável.

Esta embalagem corresponde às necessidades individuais do doente durante o primeiro mês de tratamento.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em seringas pré-cheias está pronta a ser usada. Pode também ser administrada com um auto-injetor apropriado.

Para administração única. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramas/0,5 ml solução injetável em cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cartucho pré-cheio contém 66 microgramas (18 MUI*) de interferão beta-1a** em 1,5 ml de solução, correspondente a 44 microgramas/ml.

* Milhões de Unidades Internacionais, medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 7,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em cartucho.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,7 a 4,1 e uma osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento da esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Posologia

A posologia recomendada de Rebif é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério do médico especialista.

Quando se inicia o tratamento com Rebif, a dose deve ser escalada gradualmente a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas. A embalagem de iniciação de tratamento de Rebif corresponde às necessidades do doente no primeiro mês de tratamento.

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes

(12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

Rebif solução para injeção subcutânea num cartucho é para uso multidose com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide após formação adequada do doente e/ou prestador de cuidados. O médico deverá discutir com o doente qual é o dispositivo mais apropriado. Os doentes com visão fraca não devem utilizar RebiSlide a menos que tenham o apoio de alguém com boa visão.

Para a administração, devem ser seguidas as instruções fornecidas no folheto informativo e no respetivo manual de instruções (Instruções de Utilização) fornecidos com RebiSmart e com RebiSlide.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipiente mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de “stress” para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção

hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois, periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 22 microgramas, aproximadamente 24% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose

múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,5 ml.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares

Muito frequentes:	Elevação assintomática das transaminases
Frequentes:	Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes:	Hepatite com ou sem icterícia*
Raros:	Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Depressão, insónia
Raros:	Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Convulsões*
Frequência desconhecida:	Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares

Pouco frequentes:	Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias

Pouco frequentes:	Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes:	Dispneia*

Doenças gastrointestinais

Frequentes:	Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes:	Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes:	Urticária*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias

Raros:	Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes:	Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes:	Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes:	Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros:	Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de

suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 22 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 30% (Rebif 22 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 microgramas durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif

44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.
Após a primeira injeção utilizar num prazo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar o cartucho na embalagem de origem para proteger da luz.

O dispositivo (RebiSmart ou RebiSlide) contendo um cartucho pré-cheio de Rebif, deve ser conservado na embalagem de conservação do dispositivo, no frigorífico (2ºC – 8°C).

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartuchos (vidro tipo 1) com uma rolha com êmbolo (borracha) e uma cápsula de fecho perfurável (alumínio e borracha de halobutilo), que contêm 1,5 ml de solução injetável.

Embalagens de 4 ou 12 cartuchos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em cartucho pré-cheio está pronta a ser usada com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Para a conservação do dispositivo com o cartucho, ver secção 6.4. É possível que não sejam comercializados todos os dispositivos para injeção.

Para administração multidose. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/008
EU/1/98/063/018

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramas/0,5 ml solução injetável em cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cartucho pré-cheio contém 132 microgramas (36 MUI*) de interferão beta-1a** em 1,5 ml de solução, correspondente a 88 microgramas/ml.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 7,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em cartucho.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,7 a 4,1 e uma osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento de

- doentes com um único acontecimento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que estão em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Para os doentes que iniciam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem que corresponde às necessidades do doente para o primeiro mês de tratamento.

Posologia

Quando se inicia o tratamento com Rebif, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose de 8,8 microgramas por via subcutânea e que a dose seja aumentada ao longo de um período de 4 semanas até se atingir a dose pretendida, de acordo com o esquema seguinte:

	Titulação recomendada (% da dose final)	Titulação da dose de Rebif 44 microgramas três vezes por semana (3x/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramas 3x/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramas 3x/s
Semanas 5+	100%	44 microgramas 3x/s

Primeiro acontecimento desmielinizante
A posologia para doentes que tiveram o seu primeiro acontecimento desmielinizante é de 44 microgramas de Rebif administrados três vezes por semana por injeção subcutânea.

Esclerose múltipla recidivante
A posologia recomendada de Rebif é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério do médico especialista.

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

Rebif solução para injeção subcutânea num cartucho é para uso multidose com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide após formação adequada do doente e/ou prestador de cuidados. O médico deverá discutir com o doente qual é o dispositivo mais apropriado. Os doentes com visão fraca não devem utilizar RebiSlide a menos que tenham o apoio de alguém com boa visão.

Para a administração, devem ser seguidas as instruções fornecidas no folheto informativo e no respetivo manual de instruções (Instruções de Utilização) fornecidos com RebiSmart e com RebiSlide.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipiente mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de "stress" para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. A incidência global destas alterações é ligeiramente superior com Rebif 44 microgramas relativamente ao Rebif 22 microgramas. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois periodicamente na ausência de sintomas clínicos. Este controlo deverá ser mais frequente quando se inicia o tratamento com Rebif 44 microgramas.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam

indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 44 microgramas, aproximadamente 13-14% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,5 ml.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto

espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como

hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário
Raros: Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares
Muito frequentes: Elevação assintomática das transaminases
Frequentes: Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes: Hepatite com ou sem icterícia*
Raros: Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico
Frequentes: Depressão, insónia
Raros: Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso
Muito frequentes: Cefaleia
Pouco frequentes: Convulsões*
Frequência desconhecida: Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares
Pouco frequentes: Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias
Pouco frequentes: Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia*

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes: Urticária*
Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Mialgias, artralgias
Raros: Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias
Raros: Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes: Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes: Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros: Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Acontecimento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif com a duração de 2 anos foi realizado em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os doentes incluídos no ensaio tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos uma é ovóide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente tinha de ser excluída.

Os doentes foram aleatorizados em dupla ocultação para Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana, para Rebif 44 microgramas administrado uma vez por semana ou para placebo. Se ocorresse um segundo acontecimento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os doentes mudavam para a posologia recomendada de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana numa conceção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à aleatorização inicial.

Os resultados da eficácia de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana comparativamente com o placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	**Tratamento**		**Comparação de tratamentos Rebif 44 µg 3x/s *versus* placebo**		
	Placebo (n=171)	**Rebif 44 µg 3x/s* (n=171)**	**Redução do risco**	**Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)**	***Log-rank* valor p**
Conversão de McDonald (2005)					
Número de acontecimentos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de acontecimentos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias pelos mínimos quadrados (EP)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001
* 3x/s – três vezes por semana					

Por enquanto não existe uma definição bem estabelecida de doente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos 1 mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados de alto risco.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 44 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (Rebif 44 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de

22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.
Após a primeira injeção utilizar num prazo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar o cartucho na embalagem de origem para proteger da luz.

O dispositivo (RebiSmart ou RebiSlide) contendo um cartucho pré-cheio de Rebif, deve ser conservado na embalagem de conservação do dispositivo, no frigorífico (2ºC – 8°C).

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartuchos (vidro tipo 1) com uma rolha com êmbolo (borracha) e uma cápsula de fecho perfurável (alumínio e borracha de halobutilo), que contêm 1,5 ml de solução injetável.

Embalagens de 4 ou 12 cartuchos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em cartucho pré-cheio está pronta a ser usada com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Para a conservação do dispositivo com o cartucho, ver secção 6.4. É possível que não sejam comercializados todos os dispositivos para injeção.

Para administração multidose. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/009
EU/1/98/063/019

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramas/0,1 ml solução injetável em cartucho
Rebif 22 microgramas/0,25 ml solução injetável em cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cartucho pré-cheio contém 132 microgramas (36 MUI*) de interferão beta-1a** em 1,5 ml de solução, correspondente a 88 microgramas/ml.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 7,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em cartucho.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,7 a 4,1 e uma osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento de

- doentes com um único acontecimento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que estão em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença.

Posologia

A embalagem de iniciação de tratamento de Rebif corresponde às necessidades do doente no primeiro mês de tratamento. Quando se inicia o tratamento com Rebif, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose de 8,8 microgramas por via subcutânea e que a dose seja aumentada ao longo de um período de 4 semanas até se atingir a dose pretendida, de acordo com o esquema seguinte:

	Titulação recomendada (% da dose final)	Titulação da dose de Rebif 44 microgramas três vezes por semana (3x/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramas 3x/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramas 3x/s
Semanas 5+	100%	44 microgramas 3x/s

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

Rebif solução para injeção subcutânea num cartucho é para uso multidose com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide após formação adequada do doente e/ou prestador de cuidados. O médico deverá discutir com o doente qual é o dispositivo mais apropriado. Os doentes com visão fraca não devem utilizar RebiSlide a menos que tenham o apoio de alguém com boa visão.

Para a administração, devem ser seguidas as instruções fornecidas no folheto informativo e no respetivo manual de instruções (Instruções de Utilização) fornecidos com RebiSmart e com RebiSlide.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipiente mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de "stress" para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois, periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 22 microgramas, aproximadamente 24% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 0,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,1 ml e 1,25 mg de álcool benzílico por dose de 0,25 ml.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está

contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares

Muito frequentes:	Elevação assintomática das transaminases
Frequentes:	Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes:	Hepatite com ou sem icterícia*
Raros:	Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Depressão, insónia
Raros:	Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Convulsões*
Frequência desconhecida:	Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares

Pouco frequentes:	Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias

Pouco frequentes:	Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes:	Dispneia*

Doenças gastrointestinais

Frequentes:	Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes:	Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes:	Urticária*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias

Raros:	Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes:	Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes:	Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes:	Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros:	Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três

vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Acontecimento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif com a duração de 2 anos foi realizado em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os doentes incluídos no ensaio tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos

uma é ovóide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente tinha de ser excluída.

Os doentes foram aleatorizados em dupla ocultação para Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana, para Rebif 44 microgramas administrado uma vez por semana ou para placebo. Se ocorresse um segundo acontecimento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os doentes mudavam para a posologia recomendada de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana numa conceção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à aleatorização inicial.

Os resultados da eficácia de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana comparativamente com o placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	**Tratamento**		**Comparação de tratamentos Rebif 44 µg 3x/s *versus* placebo**		
	Placebo (n=171)	**Rebif 44 µg 3x/s* (n=171)**	**Redução do risco**	**Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)**	***Log-rank* valor p**
Conversão de McDonald (2005)					
Número de acontecimentos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de acontecimentos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias pelos mínimos quadrados (EP)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001
* 3x/s – três vezes por semana					

Por enquanto não existe uma definição bem estabelecida de doente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos 1 mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados de alto risco.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 22 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 30% (Rebif 22 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 microgramas durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.
Após a primeira injeção utilizar num prazo de 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar o cartucho na embalagem de origem para proteger da luz.

O dispositivo (RebiSmart ou RebiSlide) contendo um cartucho pré-cheio de Rebif, deve ser conservado na embalagem de conservação do dispositivo, no frigorífico (2ºC – 8°C).

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartuchos (vidro tipo 1) com uma rolha com êmbolo (borracha) e uma cápsula de fecho perfurável (alumínio e borracha de halobutilo), que contêm 1,5 ml de solução injetável.

Embalagens de 2 cartuchos.
Esta embalagem corresponde às necessidades do doente durante o primeiro mês de tratamento.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em cartucho pré-cheio está pronta a ser usada com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Para a conservação do dispositivo com o cartucho, ver secção 6.4. É possível que não sejam comercializados todos os dispositivos para injeção.

Para administração multidose. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 22 microgramas (6 MUI*) de interferão beta-1a** em 0,5 ml de solução.

* Milhões de Unidades Internacionais, medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 2,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,5 a 4,5 e osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento da esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Rebif encontra-se disponível em três dosagens: 8,8 microgramas, 22 microgramas e 44 microgramas. Para os doentes que iniciam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem que corresponde às necessidades do doente para o primeiro mês de tratamento.

Posologia

A posologia recomendada de Rebif é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério do médico especialista.

Quando se inicia o tratamento com Rebif, a dose deve ser escalada gradualmente a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas. A embalagem de iniciação de tratamento de Rebif corresponde às necessidades do doente no primeiro mês de tratamento.

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

RebiDose é uma caneta pré-cheia pronta a utilizar por injeção subcutânea. Destina-se a administração única e só deve ser utilizada a seguir à formação adequada do doente e/ou prestador de cuidados.

Para a administração de Rebif com RebiDose, devem ser seguidas as instruções fornecidas no folheto informativo.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja

diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de "stress" para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

<u>Doenças renais e urinárias</u>

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

<u>Anomalias laboratoriais</u>

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois, periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

<u>Perturbações da tiróide</u>

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

<u>Anticorpos neutralizantes</u>

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 22 microgramas, aproximadamente 24% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares

Muito frequentes:	Elevação assintomática das transaminases
Frequentes:	Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes:	Hepatite com ou sem icterícia*
Raros:	Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Depressão, insónia
Raros:	Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Convulsões*
Frequência desconhecida:	Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares
Pouco frequentes: Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias
Pouco frequentes: Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia*

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes: Urticária*
Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Mialgias, artralgias
Raros: Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias
Raros: Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes: Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes: Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros: Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de

suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2’,5’-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2’,5’-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 22 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 30% (Rebif 22 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 microgramas durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif

44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável, contém 0,5 ml de solução. A seringa está selada num injetor da caneta descartável designado RebiDose.

Apresentações de 1, 3 ou 12 canetas pré-cheias.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em caneta pré-cheia está pronta a ser usada. A embalagem exterior contém um folheto informativo com as instruções completas de utilização e manuseamento.

Para administração única. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/011
EU/1/98/063/012
EU/1/98/063/013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 44 microgramas (12 MUI*) de interferão beta-1a** em 0,5 ml de solução.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 2,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,5 a 4,5 e osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento de

- doentes com um único acontecimento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que estão em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Rebif encontra-se disponível em três dosagens: 8,8 microgramas, 22 microgramas e 44 microgramas. Para os doentes que iniciam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem que corresponde às necessidades do doente para o primeiro mês de tratamento.

Posologia

Quando se inicia o tratamento com Rebif, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose de 8,8 microgramas por via subcutânea e que a dose seja aumentada ao longo de um período de 4 semanas até se atingir a dose pretendida, de acordo com o esquema seguinte:

	Titulação recomendada (% da dose final)	Titulação da dose de Rebif 44 microgramas três vezes por semana (3x/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramas 3x/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramas 3x/s
Semanas 5+	100%	44 microgramas 3x/s

Primeiro acontecimento desmielinizante
A posologia para doentes que tiveram o seu primeiro acontecimento desmielinizante é de 44 microgramas de Rebif administrados três vezes por semana por injeção subcutânea.

Esclerose múltipla recidivante
A posologia recomendada de Rebif é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos doentes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de uma dose mais baixa de 22 microgramas três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério do médico especialista.

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

RebiDose é uma caneta pré-cheia pronta a utilizar por injeção subcutânea. Destina-se a administração única e só deve ser utilizada a seguir à formação adequada do doente e/ou prestador de cuidados.

Para a administração de Rebif com RebiDose, devem ser seguidas as instruções fornecidas no folheto informativo.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de “stress” para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. A incidência global destas alterações é ligeiramente superior com Rebif 44 microgramas relativamente ao Rebif 22 microgramas. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois periodicamente na ausência de sintomas clínicos. Este controlo deverá ser mais frequente quando se inicia o tratamento com Rebif 44 microgramas.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam

indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 44 microgramas, aproximadamente 13-14% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto

espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como

hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário
Raros: Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares
Muito frequentes: Elevação assintomática das transaminases
Frequentes: Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes: Hepatite com ou sem icterícia*
Raros: Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico
Frequentes: Depressão, insónia
Raros: Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso
Muito frequentes: Cefaleia
Pouco frequentes: Convulsões*
Frequência desconhecida: Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares
Pouco frequentes: Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias
Pouco frequentes: Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dispneia*

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes: Urticária*
Raros: Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Mialgias, artralgias
Raros: Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias
Raros: Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes: Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes: Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros: Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Acontecimento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif com a duração de 2 anos foi realizado em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os doentes incluídos no ensaio tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos uma é ovóide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente tinha de ser excluída.

Os doentes foram aleatorizados em dupla ocultação para Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana, para Rebif 44 microgramas administrado uma vez por semana ou para placebo. Se ocorresse um segundo acontecimento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os doentes mudavam para a posologia recomendada de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana numa conceção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à aleatorização inicial.

Os resultados da eficácia de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana comparativamente com o placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	**Tratamento**		**Comparação de tratamentos Rebif 44 µg 3x/s *versus* placebo**		
	Placebo (n=171)	**Rebif 44 µg 3x/s* (n=171)**	**Redução do risco**	**Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)**	***Log-rank* valor p**
Conversão de McDonald (2005)					
Número de acontecimentos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de acontecimentos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias dos mínimos quadrados (EP)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001
* 3x/s – três vezes por semana					

Por enquanto, não existe uma definição bem estabelecida de doente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos 1 mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados de alto risco.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 44 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (Rebif 44 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de

22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável, contém 0,5 ml de solução. A seringa está selada num injetor da caneta descartável designado RebiDose.

Apresentações de 1, 3 ou 12 canetas pré-cheias.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em caneta pré-cheia está pronta a ser usada. A embalagem exterior contém um folheto informativo com as instruções completas de utilização e manuseamento.

Para administração única. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Rebif 22 microgramas solução injecável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 8,8 microgramas (2,4 MUI*) de interferão beta-1a** em 0,2 ml de solução.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 1,0 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Cada caneta pré-cheia contém 22 microgramas (6 MUI*) de interferão beta-1a** em 0,5 ml de solução.

* Milhões de Unidades Internacionais medido pelo bio-ensaio de efeito citopático (CPE) versus o padrão interno da Companhia de interferão beta-1a, o qual é calibrado contra o padrão NIH internacional corrente (GB-23-902-531).
** produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) pela tecnologia do ADN recombinante

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico 2,5 mg
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.
Solução límpida a opalescente, com um pH de 3,5 a 4,5 e osmolaridade de 250 a 450 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rebif está indicado no tratamento de
- doentes com um único acontecimento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que estão em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla recidivante. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por dois ou mais surtos no precedente período de dois anos (ver secção 5.1).

Não está confirmada a eficácia em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva sem atividade, isto é, sem surtos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença.

Posologia

A embalagem de iniciação de tratamento de Rebif corresponde às necessidades do doente no primeiro mês de tratamento. Quando se inicia o tratamento com Rebif, a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas, recomenda-se que os doentes iniciem o tratamento com uma dose de 8,8 microgramas por via subcutânea e que a dose seja aumentada ao longo de um período de 4 semanas até se atingir a dose pretendida, de acordo com o esquema seguinte:

	Titulação recomendada (% da dose final)	Titulação da dose de Rebif 44 microgramas três vezes por semana (3x/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramas 3x/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramas 3x/s
Semanas 5+	100%	44 microgramas 3x/s

População pediátrica
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Contudo, um estudo retrospetivo em coorte pediátrico reuniu dados de segurança com Rebif a partir de registos médicos de crianças (n=52) e adolescentes (n=255). Os resultados deste estudo sugerem que o perfil de segurança em crianças (2 aos 11 anos de idade) e em adolescentes (12 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas por via subcutânea, três vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

A segurança e eficácia de Rebif em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rebif não deve ser utilizado neste grupo etário.

Modo de administração

RebiDose é uma caneta pré-cheia pronta a utilizar por injeção subcutânea. Destina-se a administração única e só deve ser utilizada a seguir à formação adequada do doente e/ou prestador de cuidados.

Para a administração de Rebif com RebiDose, devem ser seguidas as instruções fornecidas no folheto informativo.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes a cada injeção, é recomendada a toma de um analgésico antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, não se sabe durante quanto tempo os doentes devem ser tratados. Não foram demonstradas a segurança e a eficácia de Rebif para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos doentes pelo menos de dois em dois anos no período de 4 anos após o início do tratamento com Rebif, devendo a decisão de um tratamento a longo prazo ser tomada pelo médico assistente numa base individual.

4.3 Contraindicações

- Início do tratamento na gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao interferão-beta natural ou recombinante, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Depressão grave e/ou ideação suicida atuais (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as reações adversas mais frequentes associadas com a administração de interferão beta, incluindo sintomas normalmente associados à síndrome gripal (ver

secção 4.8). Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem de frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia Trombótica (MAT)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os achados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Por consequência, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso a MAT seja diagnosticada, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática) e é recomendada a suspensão imediata do Rebif.

Depressão e ideação suicida

Rebif deve ser administrado com precaução a doentes com história anterior ou atual de perturbações depressivas, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferões. Os doentes tratados com Rebif devem ser avisados para notificarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os doentes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Rebif e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com Rebif (ver secções 4.3 e 4.8).

Perturbações convulsivas

Rebif deve ser administrado com cuidado a doentes com história clínica de convulsões e aos que estão a receber tratamento com anti-epiléticos, em particular se a epilepsia não está adequadamente controlada com anti-epiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Doença cardíaca

Doentes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com interferão beta-1a. Os sintomas da síndrome gripal associados à terapêutica com interferão beta-1a podem constituir fatores de "stress" para doentes com patologia cardíaca.

Necrose no local de injeção

Foi notificada necrose no local da injeção nos doentes em tratamento com Rebif (ver secção 4.8). De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os doentes devem ser avisados para:
- utilizar uma técnica de injeção assética,
- alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo doente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção.

Se o doente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o doente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif. No caso de os doentes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif deve ser interrompido até haver cicatrização. Os doentes com lesões

únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase (ALT)), desenvolvendo-se em 1-3% dos doentes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6 de tratamento, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif deve ser iniciado com precaução em doentes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, ingestão excessiva de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif, como qualquer outro interferão beta, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda (ver secção 4.8). A maior parte dos casos de lesão hepática grave ocorreu nos primeiros seis meses de tratamento. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com nefropatias subjacentes diferentes incluindo glomerulosclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença com alteração mínima (DAM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM) durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em diferentes pontos temporais durante o tratamento e estes podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais e sintomas precoces, p. ex., edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com um risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica, devendo ser considerada a descontinuação do tratamento com Rebif.

Anomalias laboratoriais

As alterações anómalas dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferões. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem sanguínea total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início da terapêutica com Rebif e depois, periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

Perturbações da tiróide

Os doentes em tratamento com Rebif podem ocasionalmente desenvolver ou agravar alterações anómalas da tiróide. Recomenda-se a realização de testes da função tiroideia na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6-12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.8).

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve ter-se precaução e manter uma apertada monitorização quando se administra interferão beta-1a a doentes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a doentes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem desenvolver-se anticorpos séricos neutralizantes do interferão beta-1a. A incidência exata de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif 22 microgramas, aproximadamente 24% dos doentes desenvolvem anticorpos séricos persistentes ao interferão beta-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica ao interferão beta-1a (microglobulina beta-2 e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (Ressonância Magnética Nuclear). Se um doente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação benefício/risco para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif.

O uso de vários testes para detetar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes, limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Outras formas de esclerose múltipla

Os dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança são escassos em doentes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatório. Rebif ainda não foi investigado em doentes com esclerose múltipla progressiva primária e não deve ser utilizado nestes doentes.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 1,0 mg de álcool benzílico por dose de 0,2 ml e 2,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,5 ml.
Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com interferão beta-1a em humanos.

Foi notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em humanos e nos animais. Deve ter-se cuidado quando se administra Rebif em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja depuração depende amplamente do sistema do citocromo hepático P450, p. ex., anti-epiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif com corticosteróides ou com hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber Rebif e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz. Se a doente engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a tomar Rebif deve ser informada dos potenciais riscos e ser considerada a suspensão da terapêutica (ver secção 5.3). Em doentes com uma elevada taxa de recidiva antes do tratamento ter sido iniciado, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif em caso de gravidez, deve ser pesado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez

Existe uma informação limitada sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. Deste modo, o início do tratamento está

contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Não se sabe se o Rebif é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif.

Fertilidade

Os efeitos de Rebif sobre a fertilidade não foram investigados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de interferão beta (ex. tonturas) podem influenciar a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif está relacionada com a síndrome gripal. Os sintomas gripais tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e a diminuir de frequência com o tratamento continuado. Aproximadamente 70% dos doentes tratados com Rebif pode apresentar os sintomas típicos da síndrome gripal nos primeiros seis meses após o início do tratamento. Aproximadamente 30% dos doentes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com o interferão beta-1a é habitualmente ligeira e reversível e responde com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério do médico.

Lista de reações adversas

As reações adversas apresentadas foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de notificações pós-comercialização *(um asterisco [*] indica reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização)*. As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raros:	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítica urémica* (classificação para medicamentos contendo interferão beta; ver secção 4.4), pancitopenia*

Doenças endócrinas

Pouco frequentes:	Disfunção da tiróide, apresentando-se muito frequentemente como hipotiroidismo ou hipertiroidismo

Doenças do sistema imunitário

Raros:	Reações anafiláticas*

Afeções hepatobiliares

Muito frequentes:	Elevação assintomática das transaminases
Frequentes:	Elevações graves das transaminases
Pouco frequentes:	Hepatite com ou sem icterícia*
Raros:	Insuficiência hepática* (ver secção 4.4), hepatite autoimune*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Depressão, insónia
Raros:	Tentativa de suicídio*

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleia
Pouco frequentes:	Convulsões*
Frequência desconhecida:	Sintomas neurológicos passageiros (i.e. hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificuldade em andar, rigidez musculosquelética) que podem parecer exacerbações de esclerose múltipla*

Afeções oculares

Pouco frequentes:	Alterações retino-vasculares (ex. retinopatia, exsudado algodonoso e obstrução da artéria ou veia retiniana)*

Vasculopatias

Pouco frequentes:	Acontecimentos tromboembólicos*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes:	Dispneia*

Doenças gastrointestinais

Frequentes:	Diarreia, vómitos, náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes:	Prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção maculo-papulosa, alopecia*
Pouco frequentes:	Urticária*
Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, síndroma de Stevens-Johnson*

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Doenças renais e urinárias

Raros:	Síndrome nefrótica*, glomerulosclerose* (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes:	Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, sintomas gripais
Frequentes:	Dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre
Pouco frequentes:	Necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infeções no local da injeção*, aumento da sudação*
Raros:	Celulite no local da injeção*

População pediátrica

Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças ou adolescentes. Os poucos dados de segurança sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade) a receberem Rebif 22 microgramas ou 44 microgramas, três

vezes por semana, é similar ao que é observado nos adultos.

Efeitos de classe

A administração de interferões tem sido associada a anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.
Durante o tratamento com interferão beta, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões, código ATC: L03AB07

Os interferões são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif (interferão beta-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com o interferão beta humano endógeno. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo portanto glicosilado como a proteína natural.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de microglobulina beta-2 e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

Os marcadores da resposta biológica (p. ex., atividade da 2',5'-OAS, neopterina e microglobulina beta-2) são induzidos pelo interferão beta-1a após doses subcutâneas administradas a indivíduos voluntários saudáveis. O tempo até às concentrações máximas após uma injeção subcutânea única foi de 24 a 48 horas para a neopterina, microglobulina beta-2 e 2',5'-OAS, de 12 horas para a MX1 e de 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Observaram-se picos com a mesma altura e tempo com a maior parte dos marcadores após a primeira e a sexta administração.

O mecanismo de ação preciso do Rebif na esclerose múltipla continua ainda em investigação.

Acontecimento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com Rebif com a duração de 2 anos foi realizado em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os doentes incluídos no ensaio tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos

uma é ovóide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente tinha de ser excluída.

Os doentes foram aleatorizados em dupla ocultação para Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana, para Rebif 44 microgramas administrado uma vez por semana ou para placebo. Se ocorresse um segundo acontecimento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os doentes mudavam para a posologia recomendada de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana numa conceção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à aleatorização inicial.

Os resultados da eficácia de Rebif 44 microgramas administrado três vezes por semana comparativamente com o placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	**Tratamento**		**Comparação de tratamentos Rebif 44 µg 3x/s *versus* placebo**		
	Placebo (n=171)	**Rebif 44 µg 3x/s* (n=171)**	**Redução do risco**	**Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)**	***Log-rank* valor p**
Conversão de McDonald (2005)					
Número de acontecimentos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de acontecimentos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduo por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias dos mínimos quadrados (EP)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001
* 3x/s – três vezes por semana					

Por enquanto, não existe uma definição bem estabelecida de doente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos 1 mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados de alto risco.

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif têm sido avaliadas em doentes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 milhões de UI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif 22 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos em doentes com pelo menos 2 surtos no precedente período de 2 anos e com uma pontuação de 0-5,0 na EDSS no início. A proporção de doentes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 30% (Rebif 22 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de doentes tratados com Rebif 22 microgramas e de 29% no grupo de doentes tratados com Rebif 44 microgramas, em comparação com um grupo de doentes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif 22 ou 44 microgramas durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6,5), com evidência de progressão clínica no precedente período de dois anos e que não apresentaram surtos no precedente período de 8 semanas, Rebif não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de doentes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos doentes sem surtos, mas nos doentes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif 22 microgramas combinado com Rebif 44 microgramas). Os resultados obtidos à posteriori neste subgrupo, deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif não foi ainda investigado em doentes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração intravenosa em voluntários sãos, o interferão beta-1a mostra um declínio multi-exponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif produzem uma exposição equivalente ao Interferão beta.

Distribuição
Após injeções subcutâneas repetidas de doses de 22 e 44 microgramas de Rebif, observaram-se tipicamente concentrações máximas depois de 8 horas, o que no entanto foi muito variável.

Eliminação
Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram de forma proporcional ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A semivida aparente estimada é de 50 a 60 horas, o que está de acordo com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo
O interferão beta-1a é principalmente metabolizado e excretado pelo fígado e rim.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Rebif não foi avaliado relativamente a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embriofetal no macaco, demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outros interferões alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Poloxamer 188
L-metionina
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético para ajuste do pH
Hidróxido de sódio para ajuste do pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8°C), evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para o uso em ambulatório, o doente pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Para os doentes que começam o tratamento com Rebif, Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas estão disponíveis numa embalagem de iniciação do tratamento. A embalagem contém 6 doses individuais de 0,2 ml de Rebif 8,8 microgramas solução injetável em seringas de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável e 6 doses individuais de 0,5 ml de Rebif 22 microgramas solução injetável em seringas de vidro tipo 1 de 1 ml, com uma agulha de aço inoxidável.
As seringas são seladas em injetores de caneta descartáveis designados RebiDose.

Esta embalagem corresponde às necessidades do doente durante o primeiro mês de tratamento.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável em caneta pré-cheia está pronta a ser usada. A embalagem exterior contém um folheto informativo com as instruções completas de utilização e manuseamento.

Para administração única. Utilizar apenas solução límpida a opalescente sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/017

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 1998
Data da última renovação: 04 maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Merck Serono S.A. – Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Suiça

ou

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
CH-1170 Aubonne
Suiça

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 1, 3 E 12 SERINGAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 22 microgramas (6 MUI) de interferão beta-1a.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 seringa pré-cheia.
3 seringas pré-cheias.
12 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar seringa na embalagem de origem para proteger da luz. O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/98/063/002 3 seringas pré-cheias
EU/1/98/063/003 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 22

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 22 mcg solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

22 microgramas (6 milhões UI) / 0,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 1, 3 E 12 SERINGAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada a seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 44 microgramas (12 MUI) de interferão beta-1a.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 seringa pré-cheia.
3 seringas pré-cheias.
12 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar seringa na embalagem de origem para proteger da luz. O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/004 1 seringa pré-cheia
EU/1/98/063/005 3 seringas pré-cheias
EU/1/98/063/006 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 44

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 44 mcg solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

44 microgramas (12 milhões UI) / 0,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CAIXA DE 6 x 8,8 MICROGRAMAS SERINGAS+ 6 X 22 MICROGRAMAS SERINGAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Rebif 22 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada seringa pré-cheia (0,2 ml) de Rebif 8,8 microgramas contém 8,8 microgramas (2,4 MUI) de interferão beta-1a.
Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) de Rebif 22 microgramas contém 22 microgramas (6 MUI) de interferão beta-1a.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem de iniciação do tratamento.
6 seringas pré-cheias de Rebif 8,8 microgramas e 6 seringas pré-cheias de Rebif 22 microgramas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar seringa na embalagem de origem para proteger da luz. O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 8,8
rebif 22

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 8,8 mcg solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

8,8 microgramas (2,4 milhões UI) / 0,2 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 22 mcg solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

22 microgramas (6 milhões UI) / 0,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS SEPARADORES PARA A EMBALAGEM DE INICIAÇÃO DO TRATAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

(ABA SUPERIOR)
Rebif 8,8 microgramas solução injetável
Interferão beta-1a
Via subcutânea
BRAILLE: rebif 8,8

(ABA INFERIOR)
Rebif 22 microgramas solução injetável
Interferão beta-1a
Via subcutânea
BRAILLE: rebif 22

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

(ABA SUPERIOR)
6 seringas pré-cheias de Rebif 8,8 microgramas

(ABA INFERIOR)
6 seringas pré-cheias de Rebif 22 microgramas

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 4 OU 12 CARTUCHOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramas/0,5 ml solução injetável em cartucho

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada cartucho contém 66 microgramas (18 MUI) de interferão beta-1a em 1,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

4 cartuchos
12 cartuchos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração multidose.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a primeira injeção, utilizar num prazo de 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar o cartucho na embalagem de origem para proteger da luz.
O dispositivo contendo um cartucho de Rebif deve ser conservado na embalagem de conservação do dispositivo, no frigorífico (2ºC – 8°C). O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/008 4 cartuchos
EU/1/98/063/018 12 cartuchos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 22/0,5

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 22 mcg/0,5 ml solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

66 microgramas (18 milhões UI) /1,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 4 OU 12 CARTUCHOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramas/0,5 ml solução injetável em cartucho

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada cartucho contém 132 microgramas (36 MUI) de interferão beta-1a em 1,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

4 cartuchos
12 cartuchos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração multidose.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a primeira injeção, utilizar num prazo de 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar o cartucho na embalagem de origem para proteger da luz.
O dispositivo contendo um cartucho de Rebif deve ser conservado na embalagem de conservação do dispositivo, no frigorífico (2ºC – 8°C). O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/009 4 cartuchos
EU/1/98/063/0019 12 cartuchos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 44/0,5

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 44 mcg/0,5 ml solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

132 microgramas (36 milhões UI) /1,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CAIXA DE 2 CARTUCHOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramas/0,1 ml solução injetável em cartucho
Rebif 22 microgramas/0,25 ml solução injetável em cartucho

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada cartucho contém 132 microgramas (36 MUI) de Interferão beta-1a em 1,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem de iniciação do tratamento.
2 cartuchos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração multidose.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a primeira injeção, utilizar num prazo de 28 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar o cartucho na embalagem de origem para proteger da luz.
O dispositivo contendo um cartucho de Rebif deve ser conservado na embalagem de conservação do dispositivo, no frigorífico (2ºC – 8°C). O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 8,8 mcg/0,1 ml
Rebif 22 mcg/0,25 ml
Solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

132 microgramas (36 milhões UI) / 1,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 1, 3 E 12 CANETAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 22 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada caneta pré-cheia contém 22 microgramas (6 MUI) de interferão beta-1a em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 caneta pré-cheia. RebiDose.
3 canetas pré-cheias. RebiDose.
12 canetas pré-cheias. RebiDose.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar a caneta pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz. O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/011 1 caneta pré-cheia
EU/1/98/063/012 3 canetas pré-cheias
EU/1/98/063/013 12 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 22

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 22 microgramas solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

22 microgramas (6 milhões UI) / 0,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 1, 3 E 12 CANETAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 44 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada caneta pré-cheia contém 44 microgramas (12 MUI) de interferão beta-1a em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 caneta pré-cheia. RebiDose.
3 canetas pré-cheias. RebiDose.
12 canetas pré-cheias. RebiDose.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar a caneta pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz. O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/014 1 caneta pré-cheia
EU/1/98/063/015 3 canetas pré-cheias
EU/1/98/063/016 12 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 44

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 44 microgramas solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

44 microgramas (12 milhões UI) / 0,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CAIXA DE 6 x CANETAS PRÉ-CHEIAS DE 8,8 MICROGRAMAS + 6 X CANETAS PRÉ-CHEIAS DE 22 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rebif 8,8 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Rebif 22 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Composição: Cada caneta pré-cheia de Rebif 8,8 microgramas contém 8,8 microgramas (2,4 MUI) de interferão beta-1a em 0,2 ml de solução.
Cada caneta pré-cheia de Rebif 22 microgramas contém 22 microgramas (6 MUI) de interferão beta-1a em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem de iniciação do tratamento.
6 canetas pré-cheias de 8,8 microgramas e 6 canetas pré-cheias de 22 microgramas. RebiDose.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar a caneta pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz. O doente pode conservar Rebif a uma temperatura igual ou inferior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/98/063/017

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rebif 8,8
rebif 22

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 8,8 microgramas solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

8,8 microgramas (2,4 milhões UI) / 0,2 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rebif 22 microgramas solução injetável

Interferão beta-1a
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

22 microgramas (6 milhões UI) / 0,5 ml

6. OUTRAS

Merck Serono Europe Ltd

INDICAÇÕES A INCLUIR NOS SEPARADORES PARA A EMBALAGEM DE INICIAÇÃO DO TRATAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

(ABA SUPERIOR)
Rebif 8,8 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Interferão beta-1a
Via subcutânea
BRAILLE: rebif 8,8

(ABA INFERIOR)
Rebif 22 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Interferão beta-1a
Via subcutânea
BRAILLE: rebif 22

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

(ABA SUPERIOR)
6 canetas pré-cheias
RebiDose

(ABA INFERIOR)
6 canetas pré-cheias
RebiDose

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 22 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Interferão beta-1a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga os conselhos dados no capítulo “Como utilizar Rebif” a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia

(hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana. O seu médico receitou-lhe uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões de UI) administrada três vezes por semana. Esta dose mais baixa é recomendada em doentes que não podem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:
- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)

- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
Rebif destina-se a injeção subcutânea (sob a pele).
A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar as seringas Rebif para administrar o medicamento em casa. Pode também ser administrado com um auto-injetor apropriado.

Para administração de Rebif, leia cuidadosamente as seguintes instruções
Este medicamento é apenas para administração única.
Só deve ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Como injetar Rebif

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais). Segure na seringa como um lápis ou uma seta. Recomenda-se que alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada frequentemente a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção.
  NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar a seringa de Rebif.
- Antes das injeções, utilize algodão embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar. Se deixar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

- Aperte suavemente a pele à volta do local de injeção (para a elevar um pouco).
- Apoiando o pulso na pele perto do local, espete a agulha na pele, em ângulo reto, com um movimento firme e rápido.

- Injete o medicamento com um impulso lento e firme (empurre o êmbolo até a seringa se encontrar vazia).
- Coloque um algodão no local da injeção. Retire a agulha da pele.

- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- Deite fora todo o material utilizado: uma vez finalizada a injeção, deite fora imediatamente a seringa num recipiente adequado.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente*). Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com

consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não

superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução já não estiver solução límpida ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada seringa contém 22 microgramas correspondente a 6 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem

Rebif encontra-se disponível como solução injetável em seringa pré-cheia com agulha fixa para auto-administração. A solução de Rebif é límpida a opalescente. A seringa pré-cheia está pronta a usar e contém 0,5 ml de solução.
Rebif encontra-se disponível em embalagens de 1, 3 e 12 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 44 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Interferão beta-1a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. Também está aprovado para a utilização em doentes que tenham tido um único acontecimento clínico que provavelmente é o primeiro sinal de esclerose múltipla.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga os conselhos dados no capítulo “Como utilizar Rebif” a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de

sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia (hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose
Doentes que tiveram um único acontecimento clínico
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Doentes com esclerose múltipla
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Recomenda-se uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões de UI) administrada 3 vezes por

semana em doentes que não conseguem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:

- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
Rebif destina-se a injeção subcutânea (sob a pele).
A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar as seringas Rebif para administrar o medicamento em casa. Pode também ser administrado com um auto-injetor apropriado.

Para administração de Rebif, leia cuidadosamente as seguintes instruções
Este medicamento é apenas para administração única.
Só deve ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Como injetar Rebif

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais). Segure na seringa como um lápis ou uma seta. Recomenda-se que alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada frequentemente a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção.
  NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar a seringa de Rebif.
- Antes das injeções, utilize algodão embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar. Se deixar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

- Aperte suavemente a pele à volta do local de injeção (para a elevar um pouco).
- Apoiando o pulso na pele perto do local, espete a agulha na pele, em ângulo reto, com um movimento firme e rápido.

- Injete o medicamento com um impulso lento e firme (empurre o êmbolo até a seringa se encontrar vazia).
- Coloque um algodão no local da injeção. Retire a agulha da pele.

- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- Deite fora todo o material utilizado: uma vez finalizada a injeção, deite fora imediatamente a seringa num recipiente adequado.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente*). Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações

- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução já não estiver solução límpida ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada seringa contém 44 microgramas correspondente a 12 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem

Rebif encontra-se disponível como solução injetável em seringa pré-cheia com agulha fixa para auto-administração. A solução de Rebif é límpida a opalescente. A seringa pré-cheia está pronta a usar e contém 0,5 ml de solução.
Rebif encontra-se disponível em embalagens de 1, 3 e 12 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България" ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 8,8 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Rebif 22 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Interferão beta-1a
Embalagem de iniciação do tratamento

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. Também está aprovado para a utilização em doentes que tenham tido um único acontecimento clínico que provavelmente é o primeiro sinal de esclerose múltipla.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga os conselhos dados no capítulo “Como utilizar Rebif” a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e

destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia (hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 1,0 mg de álcool benzílico por dose de 0,2 ml e 2,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,5 ml. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos.Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Início do tratamento
O tratamento é iniciado com um aumento gradual da dose (chamado de 'titulação da dose') durante um período de 4 semanas; por forma a reduzir alguns efeitos secundários, recomenda-se:
- Durante a primeira e a segunda semana, deve ser injetado Rebif 8,8 microgramas três vezes por semana.
- Durante a terceira e a quarta semana, deve injetar o volume total de Rebif 22 microgramas três

vezes por semana.

A partir da quinta semana, após ter completado o período de iniciação do tratamento, seguirá o regime de dosagem habitual prescrito pelo seu médico.

Dose
A dose habitual é 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões UI) administrada três vezes por semana é recomendada em doentes com esclerose múltipla que não conseguem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:

- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
Rebif destina-se a injeção subcutânea (sob a pele).
A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar as seringas Rebif para administrar o medicamento em casa. Pode também ser administrado com um auto-injetor apropriado.

Para administração de Rebif, leia cuidadosamente as seguintes instruções
Este medicamento é apenas para administração única.
Só deve ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Como injetar Rebif

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais). Segure na seringa como um lápis ou uma seta. Recomenda-se que alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada frequentemente a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção.
NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar a seringa de Rebif.
- Antes das injeções, utilize algodão embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar. Se deixar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

- Aperte suavemente a pele à volta do local de injeção (para a elevar um pouco).
- Apoiando o pulso na pele perto do local, espete a agulha na pele, em ângulo reto, com um movimento firme e rápido.

- Injete o medicamento com um impulso lento e firme (empurre o êmbolo até a seringa se encontrar vazia).
- Coloque um algodão no local da injeção. Retire a agulha da pele.

- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- Deite fora todo o material utilizado: uma vez finalizada a injeção, deite fora imediatamente a seringa num recipiente adequado.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais,

como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente*). Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
    - urina espumosa
    - fadiga
    - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste

medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução já não estiver solução límpida ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a.
  - Cada seringa de 8,8 microgramas contém 8,8 microgramas de interferão beta-1a (2,4 milhões UI).
  - Cada seringa de 22 microgramas contém 22 microgramas de interferão beta-1a (6 milhões UI).
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem

Rebif 8,8 microgramas encontra-se disponível como solução injetável em seringas pré-cheias com uma agulha fixa, para auto-administração. A seringa pré-cheia está pronta a usar e contém 0,2 ml de solução.

Rebif 22 microgramas encontra-se disponível como solução injetável em seringas pré-cheias com uma agulha fixa, para auto-administração. A seringa pré-cheia está pronta a usar e contém 0,5 ml de solução.

A solução de Rebif é límpida a opalescente.

Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas são fornecidos numa embalagem de iniciação de tratamento destinada a ser utilizada durante as 4 primeiras semanas de tratamento, durante as quais se recomenda um aumento gradual da dose de Rebif.

Uma embalagem de iniciação para um mês de tratamento contém seis seringas pré-cheias de Rebif 8,8 microgramas e seis seringas pré-cheias de Rebif 22 microgramas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 22 microgramas/0,5 ml solução injetável em cartucho
Interferão beta-1a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga os conselhos dados no capítulo "Como utilizar Rebif" a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia

(hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.

- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Este medicamento é para administração múltipla

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana. O seu médico receitou-lhe uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões de UI) administrada três vezes por semana. Esta dose mais baixa é recomendada em doentes que não podem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:
- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo,

segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
- Rebif destina-se a injeção subcutânea (sob a pele).
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar os cartuchos de Rebif com o seu dispositivo para administrar o medicamento em casa.
- O cartucho deve ser utilizado com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Discuta com o seu médico qual é o dispositivo mais apropriado para si. Se tem visão fraca, não deve utilizar RebiSlide a menos que tenha o apoio de alguém com boa visão.
- As instruções de utilização completas são fornecidas com o seu dispositivo. Siga-as atentamente.
- De seguida, são apresentadas breves instruções sobre como utilizar os cartuchos de Rebif com cada dispositivo.

Antes de começar
- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar o cartucho de Rebif.
- Verifique (após o ter retirado do frigorífico) se o cartucho não ficou acidentalmente congelado na embalagem ou dentro do dispositivo. Só deverá ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso) sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.
- Para colocar o cartucho no dispositivo e dar a injeção, siga o manual de instruções (Instruções de Utilização) fornecido com o seu dispositivo.

Onde injetar Rebif

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais). Recomenda-se que alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada frequentemente a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção.
  NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.
- Antes da injeção, utilize uma compressa embebida em álcool para limpar a pele no local de injeção. Deixe secar a pele. Se ficar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

Como injetar Rebif
- O seu médico dir-lhe-á como escolher a dose correcta de 22 microgramas. Leia também as instruções no manual fornecido com o seu dispositivo.
- O seu médico pode ter-lhe receitado o dispositivo RebiSmart ou o dispositivo RebiSlide. Se lhe

tiver sido receitado o RebiSmart, passe para a secção *"Se utilizar RebiSmart"*. Caso contrário, passe para a secção *"Se utilizar RebiSlide"*.

Se utilizar RebiSmart 	• Certifique-se de que a dose apresentada no ecrã do dispositivo corresponde à dose prescrita de 22 microgramas antes de injetar. • Coloque RebiSmart em ângulo reto (90°) em relação à pele. • Pressione o botão de injeção. Durante a injeção, o botão pisca com uma luz verde. • Aguarde até que a luz verde se apague. Isto indicar-lhe-á que a injeção está concluída. • Remova RebiSmart do local da injeção.

Se utilizar RebiSlide 	• Certifique-se, antes da injeção, que a dose selecionada na janela da dose do dispositivo é de 0,5 ml (que corresponde à dose prescrita de 22 microgramas). • Insira a agulha na pele de acordo com as instruções do seu médico. • Segure RebiSlide com firmeza e deslize o botão de descarga que está situado na lateral do dispositivo. • Segure RebiSlide no local até aparecer um “0” na janela da dose, depois espere 10 segundos antes de retirar a agulha da pele. • Remova RebiSlide do local de injeção.

Após a injeção de Rebif com RebiSmart ou RebiSlide

- Remova e elimine a agulha de acordo com o manual de instruções fornecido com o seu dispositivo.
- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- Conserve o dispositivo com um cartucho de Rebif de acordo com as instruções da secção 5 "Como conservar Rebif".

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente)*. Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Após a primeira injeção, utilizar num prazo de 28 dias.

Os dispositivos (RebiSmart ou RebiSlide) contendo um cartucho pré-carregado de Rebif devem ser conservados na embalagem de conservação do dispositivo, dentro do frigorífico (2°C – 8°C). Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução no cartucho já não estiver límpida e incolor ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif
- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada cartucho contém 66 microgramas correspondente a 18 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de

sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem
Cartuchos pré-cheios (vidro tipo 1) com uma rolha com êmbolo (borracha) e uma cápsula de fecho perfurável (alumínio e borracha de halobutilo) que contêm 1,5 ml de solução. Embalagens de 4 ou 12 cartuchos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O cartucho deve ser utilizado com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Os dispositivos são fornecidos em separado. É possível que apenas um destes dispositivos seja comercializado em alguns mercados.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 44 microgramas/0,5 ml solução injetável em cartucho
Interferão beta-1a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. Também está aprovado para a utilização em doentes que tenham tido um único acontecimento clínico que provavelmente é o primeiro sinal de esclerose múltipla.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga os conselhos dados no capítulo “Como utilizar Rebif” a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de

sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia (hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Este medicamento é para administração múltipla

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose
Doentes que tiveram um único acontecimento clínico
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Doentes com esclerose múltipla
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Recomenda-se uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões de UI) administrada 3 vezes por semana em doentes que não conseguem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:
- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
- Rebif destina-se a injeção subcutânea (sob a pele).
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar os cartuchos de Rebif com o seu dispositivo para administrar o medicamento em casa.
- O cartucho deve ser utilizado com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Discuta com o seu médico qual é o dispositivo mais apropriado para si. Se tem visão fraca, não deve utilizar RebiSlide a menos que tenha o apoio de alguém com boa visão.
- As instruções de utilização completas são fornecidas com o seu dispositivo. Siga-as atentamente.
- De seguida, são apresentadas breves instruções sobre como utilizar os cartuchos de Rebif com cada dispositivo.

Antes de começar
- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar o cartucho de Rebif.
- Verifique (após o ter retirado do frigorífico) se o cartucho não ficou acidentalmente congelado na embalagem ou dentro do dispositivo. Só deverá ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso) sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.
- Para colocar o cartucho no dispositivo e dar a injeção, siga o manual de instruções (Instruções de Utilização) fornecido com o seu dispositivo.

Onde injetar Rebif

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais). Recomenda-se que alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada frequentemente a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção.
  NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.
- Antes da injeção, utilize uma compressa embebida em álcool para limpar a pele no local de injeção. Deixe secar a pele. Se ficar um

pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

Como injetar Rebif

- O seu médico dir-lhe-á como escolher a dose correcta de 44 microgramas. Leia também as instruções no manual fornecido com o seu dispositivo.
- O seu médico pode ter-lhe receitado o dispositivo RebiSmart ou o dispositivo RebiSlide. Se lhe tiver sido receitado o RebiSmart, passe para a secção *"Se utilizar RebiSmart"*. Caso contrário, passe para a secção *"Se utilizar RebiSlide"*.

Se utilizar RebiSmart

- Certifique-se de que a dose apresentada no ecrã do dispositivo corresponde à dose prescrita de 44 microgramas antes de injetar.
- Coloque RebiSmart em ângulo reto (90°) em relação à pele.
- Pressione o botão de injeção. Durante a injeção, o botão pisca com uma luz verde.
- Aguarde até que a luz verde se apague. Isto indicar-lhe-á que a injeção está concluída.
- Remova RebiSmart do local da injeção.

Se utilizar RebiSlide

- Certifique-se, antes da injeção, que a dose selecionada na janela da dose do dispositivo é de 0,5 ml (que corresponde à dose prescrita de 44 microgramas).

- Insira a agulha na pele de acordo com as instruções do seu médico.
- Segure RebiSlide com firmeza e deslize o botão de descarga que está situado na lateral do dispositivo.
- Segure RebiSlide no local até aparecer um “0” na janela da dose, depois espere 10 segundos antes de retirar a agulha da pele.
- Remova RebiSlide do local de injeção.

Após a injeção de Rebif com RebiSmart ou RebiSlide

- Remova e elimine a agulha de acordo com o manual de instruções fornecido com o seu dispositivo.
- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- Conserve o dispositivo com um cartucho de Rebif de acordo com as instruções da secção 5 "Como conservar Rebif".

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se utilizar mais Rebif do que deveria

Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif

Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif

Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar

alterados (*muito frequente)*. Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga

- inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.
  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Após a primeira injeção, utilizar num prazo de 28 dias.

Os dispositivos (RebiSmart ou RebiSlide) contendo um cartucho pré-carregado de Rebif devem ser conservados na embalagem de conservação do dispositivo, dentro do frigorífico (2°C – 8°C). Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução no cartucho já não estiver límpida e incolor ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada cartucho contém 132 microgramas correspondente a 36 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem
Cartuchos pré-cheios (vidro tipo 1) com uma rolha com êmbolo (borracha) e uma cápsula de fecho perfurável (alumínio e borracha de halobutilo) que contêm 1,5 ml de solução. Embalagens de 4 ou 12 cartuchos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O cartucho deve ser utilizado com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Os dispositivos são fornecidos em separado. É possível que apenas um destes dispositivos seja comercializado em alguns mercados.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 8,8 microgramas/0,1 ml solução injetável em cartucho
Rebif 22 microgramas/0,25 ml solução injetável em cartucho
Interferão beta-1a
Embalagem de iniciação do tratamento

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. Também está aprovado para a utilização em doentes que tenham tido um único acontecimento clínico que provavelmente é o primeiro sinal de esclerose múltipla.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga os conselhos dados no capítulo

"Como utilizar Rebif" a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia (hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 0,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,1 ml e 1,25 mg de álcool benzílico por dose de 0,25 ml. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Este medicamento é para administração múltipla

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Início do tratamento
O tratamento é iniciado com um aumento gradual da dose (chamado de ‘titulação da dose’) durante um período de 4 semanas por forma a reduzir alguns dos efeitos secundários, recomenda-se:

- Durante a primeira e a segunda semana, Rebif 8,8 microgramas são injetados três vezes por semana.
- Durante a terceira e a quarta semana, de Rebif 22 microgramas são injetados três vezes por semana.

A partir da quinta semana, após ter completado o seu período de iniciação de tratamento, seguirá o regime de dosagem habitual prescrito pelo seu médico.

Dose
A dose habitual é 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões UI) administrada três vezes por semana é recomendada em doentes com esclerose múltipla que não conseguem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:

- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração

- Rebif destina-se a injeção subcutânea (sob a pele).
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar os cartuchos de Rebif com o seu dispositivo para administrar o medicamento em casa.
- A embalagem de iniciação contém dois cartuchos idênticos de Rebif e pode iniciar o tratamento com qualquer um deles.
- O cartucho deve ser utilizado com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Discuta com o seu médico qual é o dispositivo mais apropriado para si. Se tem visão fraca, não deve utilizar RebiSlide a menos que tenha o apoio de alguém com boa visão.
- As instruções de utilização completas são fornecidas com o seu dispositivo. Siga-as atentamente.
- De seguida, são apresentadas breves instruções sobre como utilizar os cartuchos de Rebif com cada dispositivo.

Antes de começar

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar o cartucho de Rebif.
- Verifique (após o ter retirado do frigorífico) se o cartucho não ficou acidentalmente congelado na embalagem ou dentro do dispositivo. Só deverá ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso) sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.
- Para colocar o cartucho no dispositivo e dar a injeção, siga o manual de instruções (Instruções de Utilização) fornecido com o seu dispositivo.

Onde injetar Rebif

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais). Recomenda-se que alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada frequentemente a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção.
  NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.
- Antes da injeção, utilize uma compressa embebida em álcool para limpar a pele no local de injeção. Deixe secar a pele. Se ficar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

Como injetar Rebif

- O seu médico dir-lhe-á como escolher a dose correcta. Leia também as instruções no manual fornecido com o seu dispositivo.
- O seu médico pode ter-lhe receitado o dispositivo RebiSmart ou o dispositivo RebiSlide. Se lhe tiver sido receitado o RebiSmart, passe para a secção *"Se utilizar RebiSmart"*. Caso contrário, passe para a secção *"Se utilizar RebiSlide"*.

Se utilizar RebiSmart

- O RebiSmart está programado para o guiar através de todo o processo de iniciação e aumenta automaticamente a dose durante o período de iniciação. Também lhe dará instruções quando for necessário mudar o cartucho.
- Terá que selecionar a dose prescrita pelo seu médico no menu do RebiSmart para assegurar o registo correto da sua dose.
- Para ativar o menu de "iniciação/titulação" tem de selecionar primeiro 44 microgramas, em seguida 'iniciação/titulação', pressionar 'alterar', selecionar 'ligado', pressionar 'ok' e confirmar 'iniciação/titulação' pressionando 'ok'.
- O dispositivo assegurará que:
  - Durante as semanas um e dois, Rebif 8,8 microgramas será injetado três vezes por semana.
  - Durante as semanas três e quatro, Rebif 22 microgramas será injetado três vezes por semana.
  - A partir da semana cinco, RebiSmart mudará automaticamente para o regime de dosagem habitual.
- Coloque o RebiSmart em ângulo reto (90°) em relação à pele.
- Pressione o botão de injeção. Durante a injeção, o botão pisca com uma luz verde.
- Aguarde até que a luz verde se apague. Isto indicar-lhe-á que a injeção está concluída.
- Remova RebiSmart do local da injeção.

<u>Se utilizar RebiSlide</u>

- Certifique-se, antes da injeção, que a dose selecionada na janela da dose do dispositivo é:
  – Durante as semanas um e dois: 0,1 ml, que corresponde à dose de 8,8 microgramas
  – Durante as semanas três e quatro: 0,25 ml, que corresponde à dose de 22 microgramas

- **1.ª e 2.ª semanas**

  1° cartucho

  3.ª e 4.ª semanas

  2° cartucho

- **NOTA: A partir da quinta semana,** após completado o período de iniciação, deverá ser selecionada a dose de 0,5 ml (que corresponde à dose habitual) na janela da dose do dispositivo. Leia atentamente o folheto informativo de Rebif 22 microgramas/0,5 ml ou de Rebif 44 microgramas/0,5 ml antes de começar a sua quinta semana de tratamento.

- Insira a agulha na pele de acordo com as instruções do seu médico.
- Segure RebiSlide com firmeza e deslize o botão de descarga situado na parte lateral do dispositivo.
- Segure RebiSlide no local até aparecer um “0” na janela da dose, depois espere 10 segundos antes de retirar a agulha da pele.
- Remova RebiSlide do local de injeção.

Após a injeção de Rebif com RebiSmart ou RebiSlide
- Remova e elimine a agulha de acordo com o manual de instruções fornecido com o seu dispositivo.
- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- Conserve o dispositivo com um cartucho de Rebif de acordo com as instruções da secção 5 "Como conservar Rebif".

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos

urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente)*. Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Após a primeira injeção, utilizar num prazo de 28 dias.

Os dispositivos (RebiSmart ou RebiSlide) contendo um cartucho pré-carregado de Rebif devem ser conservados na embalagem de conservação do dispositivo, dentro do frigorífico (2°C – 8°C). Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução no cartucho já não estiver límpida e incolor ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada cartucho contém 132 microgramas, correspondente a 36 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem

Cartuchos pré-cheios (vidro tipo 1) com uma rolha com êmbolo (borracha) e uma cápsula de fecho perfurável (alumínio e borracha de halobutilo) que contêm 1,5 ml de solução. Embalagens de 2 cartuchos.

O cartucho deve ser utilizado com o dispositivo para injeção electrónico RebiSmart ou com a caneta para injeção manual RebiSlide. Os dispositivos são fornecidos em separado. É possível que apenas um destes dispositivos seja comercializado em alguns mercados.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 22 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Interferão beta-1a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga as “Instruções de utilização de RebiDose” fornecidas num folheto em separado, a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia

(hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana. O seu médico receitou-lhe uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões de UI) administrada três vezes por semana. Esta dose mais baixa é recomendada em doentes que não podem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:
- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)

- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
- Rebif é administrado por injeção sob a pele (subcutânea), usando uma caneta pré-cheia chamada “RebiDose”
- Use apenas uma vez cada RebiDose.
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar as canetas pré-cheias de Rebif para administrar o medicamento em casa.
- Quando o fizer, leia atentamente e siga as “Instruções de utilização de RebiDose” fornecidas num folheto em separado.

Só deve ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente*). Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução já não estiver solução límpida ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada caneta pré-cheia contém 22 microgramas correspondente a 6 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem

Rebif encontra-se disponível como solução injetável em caneta pré-cheia para auto-administração. A solução de Rebif é límpida a opalescente. A caneta pré-cheia está pronta a usar e contém 0,5 ml de solução.
Rebif encontra-se disponível em embalagens de 1, 3 e 12 canetas pré-cheias (RebiDose). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Instruções de utilização de RebiDose

COMO USAR A CANETA PRÉ-CHEIA DE REBIF (RebiDose)

- Esta secção diz-lhe como utilizar correctamente RebiDose.
- Rebif é administrado por injeção sob a pele (subcutânea).
- Use apenas uma vez cada RebiDose.
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar RebiDose para administrar o medicamento em casa. Se tiver dúvidas sobre como injetar, aconselhe-se junto do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- **Leia atentamente todas as instruções seguintes antes de utilizar RebiDose.**

Equipamento

Para administrar a injeção a si próprio necessita:
- De um novo RebiDose e
- de compressas com álcool ou semelhante.
- Algodão seco ou gaze.

Abaixo encontra-se uma figura que mostra o RebiDose.

Antes da injeção

Depois da injeção

A. Cápsula de fecho
B. Janela transparente
C. Êmbolo
D. Rótulo da dose
E. Corpo principal
F. Botão
G. Proteção de segurança
H. Agulha

Antes de começar

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar RebiDose.
- Verifique o aspecto de Rebif através da janela transparente. Deve ser uma solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração. Caso existam partículas ou outros sinais visíveis de deterioração, não utilize e peça auxílio ao seu médico,

enfermeiro ou farmacêutico.

- Verifique o prazo de validade no rótulo do RebiDose ou na embalagem exterior (indicado em "VAL"). Não utilize RebiDose se o prazo de validade tiver expirado.

Onde injetar RebiDose

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais).
- Alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada muitas vezes. Isto é para reduzir o risco de lesões na pele (necrose).
- NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.

Como injetar RebiDose

- **Não** retire a cápsula de fecho até estar pronto a administrar a injeção.
- Antes das injeções, utilize algodão embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar. Se deixar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

- Segure RebiDose no corpo principal e com a outra mão retire a cápsula de fecho.

- Segure RebiDose num ângulo reto (90 graus) ao local de injeção. Prima a caneta contra a sua pele até sentir resistência. Esta ação desprende o botão.

- Mantenha uma pressão suficiente sobre a pele e prima o botão com o polegar. Ouvirá um estalido que indica o início da injeção e o êmbolo começará a mover-se. Mantenha RebiDose premido sobre a pele durante pelo menos 10 segundos para injetar todo o medicamento.
  Não é necessário manter o botão premido com o polegar depois de a injeção ter começado.

- Retire RebiDose do local de injeção.
  A proteção de segurança envolve automaticamente a agulha bloqueando-a para o proteger da agulha.

Depois da injeção

- Olhe através da janela transparente para se certificar de que o êmbolo se deslocou até ao fundo, como indicado na figura.
- Verifique visualmente que não sobrou nenhum líquido. Se ainda houver líquido, é porque não foi injetado todo o medicamento e deve pedir auxílio ao seu médico ou enfermeiro.

- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho no RebiDose usado. Isto porque a agulha está agora coberta pela proteção de segurança. **Não ponha os dedos na proteção de segurança**.
- RebiDose é para utilização única e **nunca** deve ser reutilizado.
- Assim que tiver acabado de administrar a sua injeção, elimine RebiDose imediatamente. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar RebiDose em segurança.

Se tiver mais questões, pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Estas Instruções de utilização foram revistas pela última vez em

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 44 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Interferão beta-1a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. Também está aprovado para a utilização em doentes que tenham tido um único acontecimento clínico que provavelmente é o primeiro sinal de esclerose múltipla.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif
- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga as “Instruções de utilização de RebiDose” fornecidas num folheto em separado, a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento

com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia (hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose
Doentes que tiveram um único acontecimento clínico
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Doentes com esclerose múltipla
A dose habitual é de 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Recomenda-se uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões de UI) administrada 3 vezes por semana em doentes que não conseguem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:

- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração

- Rebif é administrado por injeção sob a pele (subcutânea), usando uma caneta pré-cheia chamada "RebiDose"
- Use apenas uma vez cada RebiDose.
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar as canetas pré-cheias de Rebif para administrar o medicamento em casa.
- Quando o fizer, leia atentamente e siga as "Instruções de utilização de RebiDose" fornecidas num folheto em separado.

Só deve ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção "Advertências e precauções" para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente*). Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o seu médico (ver acima "Informe imediatamente o seu médico...").

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):
- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução já não estiver solução límpida ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a. Cada caneta pré-cheia contém 44 microgramas correspondente a 12 milhões de Unidades Internacionais (UI) de interferão beta-1a.
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem
Rebif encontra-se disponível como solução injetável em caneta pré-cheia para auto-administração. A solução de Rebif é límpida a opalescente. A caneta pré-cheia está pronta a usar e contém 0,5 ml de solução.
Rebif encontra-se disponível em embalagens de 1, 3 e 12 canetas pré-cheias (RebiDose). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Instruções de utilização de RebiDose

COMO USAR A CANETA PRÉ-CHEIA DE REBIF (RebiDose)

- Esta secção diz-lhe como utilizar correctamente RebiDose.
- Rebif é administrado por injeção sob a pele (subcutânea).
- Use apenas uma vez cada RebiDose.
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar RebiDose para administrar o medicamento em casa. Se tiver dúvidas sobre como injetar, aconselhe-se junto do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- **Leia atentamente todas as instruções seguintes antes de utilizar RebiDose.**

Equipamento

Para administrar a injeção a si próprio necessita:
- De um novo RebiDose e
- de compressas com álcool ou semelhante.
- Algodão seco ou gaze.

Abaixo encontra-se uma figura que mostra o RebiDose.

Antes da injeção

Depois da injeção

A. Cápsula de fecho
B. Janela transparente
C. Êmbolo
D. Rótulo da dose
E. Corpo principal
F. Botão
G. Proteção de segurança
H. Agulha

Antes de começar

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar RebiDose.
- Verifique o aspecto de Rebif através da janela transparente. Deve ser uma solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração. Caso existam partículas ou outros sinais visíveis de deterioração, não utilize e peça auxílio ao seu médico,

enfermeiro ou farmacêutico.

- Verifique o prazo de validade no rótulo do RebiDose ou na embalagem exterior (indicado em "VAL"). Não utilize RebiDose se o prazo de validade tiver expirado.

Onde injetar RebiDose

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais).
- Alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada muitas vezes. Isto é para reduzir o risco de lesões na pele (necrose).
- NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.

Como injetar RebiDose

- **Não** retire a cápsula de fecho até estar pronto a administrar a injeção.
- Antes das injeções, utilize algodão embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar. Se deixar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

- Segure RebiDose no corpo principal e com a outra mão retire a cápsula de fecho.

- Segure RebiDose num ângulo reto (90 graus) ao local de injeção. Prima a caneta contra a sua pele até sentir resistência. Esta ação desprende o botão.

- Mantenha uma pressão suficiente sobre a pele e prima o botão com o polegar. Ouvirá um estalido que indica o início da injeção e o êmbolo começará a mover-se. Mantenha RebiDose premido sobre a pele durante pelo menos 10 segundos para injetar todo o medicamento.
  Não é necessário manter o botão premido com o polegar depois de a injeção ter começado.

- Retire RebiDose do local de injeção.
  A proteção de segurança envolve automaticamente a agulha bloqueando-a para o proteger da agulha.

Depois da injeção

- Olhe através da janela transparente para se certificar de que o êmbolo se deslocou até ao fundo, como indicado na figura.
- Verifique visualmente que não sobrou nenhum líquido. Se ainda houver líquido, é porque não foi injetado todo o medicamento e deve pedir auxílio ao seu médico ou enfermeiro.

- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho no RebiDose usado. Isto porque a agulha está agora coberta pela proteção de segurança. **Não ponha os dedos na proteção de segurança**.
- RebiDose é para utilização única e **nunca** deve ser reutilizado.
- Assim que tiver acabado de administrar a sua injeção, elimine RebiDose imediatamente. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar RebiDose em segurança.

Se tiver mais questões, pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Estas Instruções de utilização foram revistas pela última vez em

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rebif 8,8 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Rebif 22 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia
Interferão beta-1a
Embalagem de iniciação do tratamento

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Rebif e para que é utilizado

Rebif pertence a um grupo de medicamentos chamados interferões. Trata-se de substâncias naturais que transmitem mensagens entre as células. Os interferões são produzidos pelo nosso corpo e desempenham um papel importante no sistema imunitário. Através de mecanismos não totalmente conhecidos, os interferões ajudam a limitar os danos no sistema nervoso central, associados à esclerose múltipla.

Rebif é uma proteína solúvel altamente purificada, similar ao interferão beta natural produzido no corpo humano.

Rebif é utilizado no tratamento da esclerose múltipla. Revelou reduzir o número e gravidade dos surtos e atrasar a progressão da incapacidade. Também está aprovado para a utilização em doentes que tenham tido um único acontecimento clínico que provavelmente é o primeiro sinal de esclerose múltipla.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Rebif

Não utilize Rebif

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao interferão beta recombinante ou natural ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida (ver Gravidez e amamentação).
- se neste momento estiver gravemente deprimido.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Rebif.

- Rebif só deve ser utilizado sob a supervisão do seu médico.
- Antes de iniciar o tratamento com Rebif, leia com atenção e siga as “Instruções de utilização de

RebiDose" fornecidas num folheto em separado, a fim de reduzir o risco de necrose no local de injeção (lesões na pele e destruição dos tecidos) que foi comunicada em doentes em tratamento com Rebif. No caso de sentir reações locais incómodas, contacte o seu médico.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rebif, se sofrer de alergia (hipersensibilidade) a quaisquer outros medicamentos.
- Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a várias anos após iniciar Rebif. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico no caso de sofrer de uma doença de
- medula óssea,
- rim,
- fígado,
- coração,
- tiróide,
- ou se já sofreu de depressão
- ou se já tiver tido crises epiléticas

para que ele/ela possa vigiar o seu tratamento ou qualquer agravamento dessas situações.

Outros medicamentos e Rebif
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar anti-epiléticos ou antidepressivos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve iniciar o tratamento com Rebif se estiver grávida. Enquanto estiver a utilizar Rebif, deve utilizar um método contracetivo eficaz, se é uma mulher em idade fértil. Se engravidar ou planeia uma gravidez enquanto está a utilizar Rebif, contacte o seu médico.

Antes de utilizar este medicamento, informe o seu médico no caso de estar a amamentar. A utilização de Rebif não é recomendada se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos da própria doença ou o seu tratamento podem influenciar a capacidade de condução ou de utilizar máquinas. Deve consultar o seu médico se se sentir com menos capacidade.

Rebif contém álcool benzílico
Rebif contém 1,0 mg de álcool benzílico por dose de 0,2 ml e 2,5 mg de álcool benzílico por dose de 0,5 ml. Não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos.Pode provocar reações tóxicas e reações alérgicas em bebés e crianças até 3 anos de idade.

3. Como utilizar Rebif

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Início do tratamento
O tratamento é iniciado com um aumento gradual da dose (chamado de 'titulação da dose') durante um período de 4 semanas, por forma a reduzir alguns efeitos secundários, recomenda-se:
- Durante a primeira e a segunda semana, deve ser injetado Rebif 8,8 microgramas três vezes por semana.

- Durante a terceira e a quarta semana, deve ser injetado Rebif 22 microgramas três vezes por semana.

A partir da quinta semana, após ter completado o seu período de iniciação de tratamento, seguirá o regime de dosagem habitual prescrito pelo seu médico.

Dose
A dose habitual é 44 microgramas (12 milhões UI) administrada três vezes por semana.

Uma dose mais baixa de 22 microgramas (6 milhões UI) administrada três vezes por semana é recomendada em doentes com esclerose múltipla que não conseguem tolerar a dose mais elevada.

Rebif deve ser administrado três vezes por semana e, se possível:
- nos mesmos três dias todas as semanas (com pelo menos 48 horas de intervalo, por exemplo, segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira)
- sempre à mesma hora do dia (de preferência à noite).

Utilização em crianças e adolescentes (2 aos 17 anos de idade)
Não foram conduzidos quaisquer estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. Contudo, existem alguns dados clínicos disponíveis que sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes a receberem Rebif 22 microgramas ou Rebif 44 microgramas, três vezes por semana, é semelhante ao que é observado nos adultos.

Utilização em crianças (menos de 2 anos de idade)
Rebif não é recomendado para utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração
- Rebif é administrado por injeção sob a pele (subcutânea), usando uma caneta pré-cheia chamada "RebiDose"
- Use apenas uma vez cada RebiDose.
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar as canetas pré-cheias de Rebif para administrar o medicamento em casa.
- Quando o fizer, leia atentamente e siga as "Instruções de utilização de RebiDose" fornecidas num folheto em separado.

Só deve ser utilizada solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração.

Se utilizar mais Rebif do que deveria
Em caso de sobredosagem, entre imediatamente em contacto com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Rebif
Se se esquecer de uma dose, continue a administração a partir do dia da dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Rebif
Os efeitos de Rebif podem não ser notados imediatamente. Por isso, não deve parar de utilizar Rebif mas continuar a utilizá-lo regularmente para obter o resultado desejado. Se tiver dúvidas sobre os benefícios, consulte o seu médico.

Não deve parar o tratamento sem primeiro contactar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Rebif caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Reações alérgicas (hipersensibilidade) graves**. Se, imediatamente após a administração de Rebif, sentir uma súbita dificuldade em respirar, que pode aparecer em associação com inchaço da face, lábios, língua ou garganta, urticária, comichão pelo corpo todo e uma sensação de fraqueza ou desmaio, contacte imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes. Estas reações são *raras* (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

- Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas possíveis de um **problema de fígado**: icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), comichão generalizada, perda de apetite acompanhada de náuseas e vómitos e facilidade em aparecerem nódoas negras na pele. Problemas graves do fígado podem estar associados a sinais adicionais, como, por exemplo, dificuldade em concentrar-se, sonolência e confusão.

- A **depressão** é *frequente* (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes tratados com esclerose múltipla. Se se sentir **deprimido ou se desenvolver pensamentos suicidas**, comunique imediatamente essa situação ao seu médico.

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sintomas semelhantes aos da gripe**, tais como dor de cabeça, febre, arrepios, dores musculares e nas articulações, fadiga e náuseas são *muito frequentes* (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
  Estes sintomas são normalmente ligeiros, são mais frequentes no início do tratamento e diminuem com a continuação da utilização.
  Para ajudar a reduzir estes sintomas, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento para tirar as dores e para baixar a febre antes da utilização de Rebif e nas 24 horas seguintes a cada injeção.

- **Reações no local de injeção**, incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, dor e lesões na pele são *muito frequentes*.
  Habitualmente, a ocorrência de reações no local de injeção diminui ao longo do tempo.
  A destruição dos tecidos (necrose), abcesso e massa no local de injeção são *pouco frequentes* (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).
  Veja as recomendações na secção “Advertências e precauções” para minimizar o risco de reações no local de injeção.
  O local de injeção pode ficar infetado (*pouco frequente*); a pele pode tornar-se inchada, sensível e rígida, e toda a área pode estar muito dorida. Caso tenha algum destes sintomas, contacte o seu médico para aconselhamento.

- Algumas **análises laboratoriais** podem alterar-se. Habitualmente, estas alterações não são notadas pelo doente (sem sintomas), são normalmente reversíveis e ligeiras e na maioria dos casos não necessitam de tratamento especial.
  O número de células vermelhas do sangue, células brancas do sangue ou plaquetas pode diminuir quer individualmente (*muito frequente)* ou todas ao mesmo tempo *(raro)*. Os possíveis sintomas resultantes dessas alterações podem incluir cansaço, capacidade reduzida de combate a infecções, nódoas negras ou hemorragia inexplicada. Os testes da função hepática podem estar alterados (*muito frequente*). Também foi comunicada inflamação do fígado (*pouco frequente*). Caso tenha sintomas sugestivos de alteração do fígado, tais como perda de apetite acompanhada por outros sintomas tais como náuseas, vómitos, icterícia, por favor contacte imediatamente o

seu médico (ver acima “Informe imediatamente o seu médico...”).

- A **alteração da tiróide** é *pouco frequente*. A glândula da tiróide pode funcionar tanto excessivamente como insuficientemente. Estas alterações na atividade da tiróide são, quase sempre, não sentidas pelo doente como sintomas; no entanto, o seu médico pode, se apropriado, pedir análises.

- **Pseudo-surto de esclerose múltipla** (*frequência desconhecida*): Existe a possibilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos de um surto de esclerose múltipla no início do seu tratamento com Rebif. Por exemplo, os seus músculos podem ficar muito tensos ou muito fracos, impedindo-o de se movimentar como deseja. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a febre ou sintomas semelhantes aos da gripe, descritos acima. Caso sinta algum destes efeitos secundários, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Dor de cabeça.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Insónia (dificuldade em dormir)
- Diarreia, náuseas e vómitos
- Comichão, erupções cutâneas (erupções de pele)
- Dores musculares e nas articulações
- Fadiga, febre, arrepios
- Perda de cabelo e pelos

Poucos frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Urticária
- Convuslões epiléticas
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Dificuldade respiratória
- Coágulos de sangue tais como trombose venosa profunda
- Perturbações da retina (parte de trás do olho) tais como inflamação ou coágulos de sangue com consequentes alterações da visão (perturbações da visão, perda de visão)
- Aumento da sudação

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):
- Tentativa de suicídio
- Reações graves da pele – algumas com lesões da mucosa
- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos de pequeno calibre podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódoas negras), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- Lúpus eritematoso induzido por fármacos: um efeito secundário da utilização a longo prazo de Rebif. Os sintomas podem incluir dores musculares, dores e inchaço nas articulações e erupções na pele. Também poderá ter outros sinais como febre, perda de peso e fadiga. Geralmente os sintomas desaparecem num período de uma a duas semanas após interrupção do tratamento.
- Problemas nos rins, incluindo a formação de cicatrizes, que podem diminuir a sua função renal. Se tiver alguns ou todos estes sintomas:
  - urina espumosa
  - fadiga
  - inchaço especialmente nos tornozelos e pálpebras, e aumento de peso.

  Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema renal.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados para o interferão beta (frequência desconhecida):

- Tonturas
- Nervosismo
- Perda de apetite
- Dilatação dos vasos sanguíneos e palpitação
- Irregularidades e/ou alterações no fluxo menstrual.

Não deve parar ou alterar a medicação sem a recomendação do seu médico.

Crianças e adolescentes
Os efeitos secundários nas crianças e adolescentes são semelhantes aos que são observados nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rebif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Não congelar. (Para prevenir uma congelação acidental, evite colocar a embalagem perto do compartimento de congelação).

Para o uso em ambulatório, pode retirar o Rebif do frigorífico e conservá-lo a temperatura não superior a 25ºC por um único período de até 14 dias. Rebif deve depois ser novamente colocado no frigorífico e usado antes do final do prazo de validade.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração tais como se a solução já não estiver solução límpida ou se contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rebif

- A substância ativa é o interferão beta-1a.
  - Cada caneta pré-cheia de 8,8 microgramas contém 8,8 microgramas de interferão beta-1[a] (2,4 milhões UI).
  - Cada caneta pré-cheia de 22 microgramas contém 22 microgramas de interferão beta-1[a] (6 milhões UI).
- Os outros componentes são manitol, poloxamer 188, L-metionina, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Rebif e conteúdo da embalagem
Rebif 8,8 microgramas encontra-se disponível como solução injetável em caneta pré-cheia para auto-administração. A caneta pré-cheia está pronta a usar e contém 0,2 ml de solução.

Rebif 22 microgramas encontra-se disponível como solução injetável em caneta pré-cheia para auto-administração. A caneta pré-cheia está pronta a usar e contém 0,5 ml de solução.

A solução de Rebif é límpida a opalescente.

Rebif 8,8 microgramas e Rebif 22 microgramas são fornecidos numa embalagem de iniciação de tratamento destinada a ser utilizada durante as 4 primeiras semanas de tratamento, durante as quais se recomenda um aumento gradual da dose de Rebif.

Uma embalagem de iniciação para um mês de tratamento contém seis canetas pré-cheias de Rebif 8,8 microgramas e seis canetas pré-cheias de Rebif 22 microgramas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Reino Unido

Fabricante
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Instruções de utilização de RebiDose

COMO USAR A CANETA PRÉ-CHEIA DE REBIF (RebiDose)

- Esta secção diz-lhe como utilizar correctamente RebiDose.
- Rebif é administrado por injeção sob a pele (subcutânea).
- Use apenas uma vez cada RebiDose.
- A(s) primeira(s) injeção(ões) deve(m) ser administrada(s) sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Após ter recebido uma formação adequada, você, um membro da sua família, um amigo ou um prestador de cuidados pode utilizar RebiDose para administrar o medicamento em casa. Se tiver dúvidas sobre como injetar, aconselhe-se junto do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- **Leia atentamente todas as instruções seguintes antes de utilizar RebiDose.**

Equipamento

Para administrar a injeção a si próprio necessita:
- De um novo RebiDose e
- de compressas com álcool ou semelhante.
- Algodão seco ou gaze.

Abaixo encontra-se uma figura que mostra o RebiDose.

Antes da injeção

Depois da injeção

A. Cápsula de fecho
B. Janela transparente
C. Êmbolo
D. Rótulo da dose
E. Corpo principal
F. Botão
G. Proteção de segurança
H. Agulha

Antes de começar

- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Retire a capa de plástico da embalagem para tirar RebiDose.
- Verifique o aspecto de Rebif através da janela transparente. Deve ser uma solução límpida a opalescente (aspecto leitoso), sem partículas e sem sinais visíveis de deterioração. Caso existam partículas ou outros sinais visíveis de deterioração, não utilize e peça auxílio ao seu médico,

enfermeiro ou farmacêutico.

- Verifique o prazo de validade no rótulo do RebiDose ou na embalagem exterior (indicado em “VAL”). Não utilize RebiDose se o prazo de validade tiver expirado.

Onde injetar RebiDose

- Escolha um local para a injeção. O seu médico indicar-lhe-á quais os locais possíveis onde aplicar a injeção (a parte superior das coxas e a parte inferior da barriga são bons locais).
- Alterne os locais da injeção, tendo em atenção a localização das aplicações anteriores, de modo a que a mesma área não seja injetada muitas vezes. Isto é para reduzir o risco de lesões na pele (necrose).
- NOTA: não injete em zonas onde sinta inchaço, nódulos ou dor; comunique ao seu médico ou outro profissional de saúde, no caso de ter algum problema.

Como injetar RebiDose

- **Não** retire a cápsula de fecho até estar pronto a administrar a injeção.
- Antes das injeções, utilize algodão embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar. Se deixar um pouco de álcool na pele, pode sentir uma sensação de ardor.

- Segure RebiDose no corpo principal e com a outra mão retire a cápsula de fecho.

- Segure RebiDose num ângulo reto (90 graus) ao local de injeção. Prima a caneta contra a sua pele até sentir resistência. Esta ação desprende o botão.

- Mantenha uma pressão suficiente sobre a pele e prima o botão com o polegar. Ouvirá um estalido que indica o início da injeção e o êmbolo começará a mover-se. Mantenha RebiDose premido sobre a pele durante pelo menos 10 segundos para injetar todo o medicamento.
  Não é necessário manter o botão premido com o polegar depois de a injeção ter começado.

- Retire RebiDose do local de injeção.
  A proteção de segurança envolve automaticamente a agulha bloqueando-a para o proteger da agulha.

Depois da injeção

- Olhe através da janela transparente para se certificar de que o êmbolo se deslocou até ao fundo, como indicado na figura.
- Verifique visualmente que não sobrou nenhum líquido. Se ainda houver líquido, é porque não foi injetado todo o medicamento e deve pedir auxílio ao seu médico ou enfermeiro.

- Massaje suavemente o local da injeção com um pedaço de algodão seco ou gaze.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho no RebiDose usado. Isto porque a agulha está agora coberta pela proteção de segurança. **Não ponha os dedos na proteção de segurança**.
- RebiDose é para utilização única e **nunca** deve ser reutilizado.
- Assim que tiver acabado de administrar a sua injeção, elimine RebiDose imediatamente. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar RebiDose em segurança.

Se tiver mais questões, pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Estas Instruções de utilização foram revistas pela última vez em